

P.C.T./CZ 04/00089

REC'D	03 JAN 2005
WIPO	PCT

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
ZENTIVA, a. s., Praha, CZ

podal(i) dne 7.12.2004

přihlášku vynálezu značky spisu PV 2004-1192

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.



Za předsedu: Ing. Jan Mrva



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

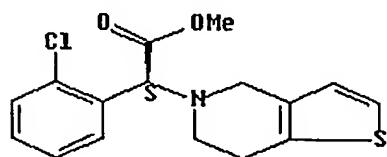
Způsob výroby krystalického klopidogrelu hydrobromidu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby krystalické formy hydrobromidu alfa-(S) methylesteru kyseliny alfa-(2-chlorfenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-octové (dále klopidogrel hydrobromid) označené jako forma II, a meziproduktu využitelného pro tento způsob výroby, označeného jako forma III.

Dosavadní stav techniky

alfa-(S) Methylester kyseliny alfa-(2-chlorfenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-octové, klopidogrel vzorce I



I

je antitrombikum, které bylo popsáno v patentu CZ 274 420 (EP 281 459), kde byly rovněž prokázány jeho účinky na snížení krevní srážlivosti jednotlivých solí této látky. Současně prodávané farmaceutické přípravky na bázi klopidogrelu obsahují tuto účinnou látku ve formě hydrogensulfátové soli (anion HSO_4^-). Postup výroby (S)-enatiomeru zveřejněný ve výše citovaném patentu spočívá v reakci racemické směsi s opticky aktivní kyselinou kafirsulfonovou a následném rozdělení diastereoisomeru.

Příslušná sůl klopidogrelu s kyselinou kafirsulfonovou je v prostředí methylenchloridu převáděna roztokem hydrogenuhličitanu sodného na opticky aktivní bázi, která se získá odpařením rozpouštědla.

Odperek aktivní báze je převáděn na příslušnou sůl. Konkrétně hydrobromid je získán rozpuštěním báze v diethyl nebo diisopropyl etheru a po kapkách se sráží 48% kyselinou bromovodíkovou. Usušením takto získané sraženiny vzniknou krystaly s bodem tání 111 °C.

V citovaném patentu je rovněž posouzena toxicita hydrobromidu, která je dokonce o něco nižší než u dnes používaného hydrogensulfátu (LD₅₀ klopidogrelu hydrogen sulfátu je 2591 mg a LD₅₀ klopidogrelu hydrobromidu je 4268 mg).

Podstata vynálezu

Forma I klopidogrelu hydrobromidu je charakterizována mezirovinnými vzdálenostmi zjištěnými RTG difrakcí d 4,01 Å; 4,39 Å a 3,17 Å nebo infračerveným spektrogramem s pásy 1743; 1421; 1237; 760 a 728 cm⁻¹.

Krystalickou formu I lze získat z roztoku báze v toluenu sražením se 48% kyselinou bromovodíkovou.

Forma II klopidogrelu hydrobromidu II je charakterizována mezirovinnými vzdálenostmi zjištěnými RTG difrakcí d 4,52 Å; 3,83 Å; 3,48 Å nebo infračervenými spektrogramem s pásy 1754; 1436; 1317 a 1223 cm⁻¹.

Formu II lze získat reakcí roztoku klopidogrelu báze v organickém rozpouštědle, například v ethylacetátu nebo toluenu, s roztokem kyseliny bromovodíkové v toluenu.

Tento postup však vyžaduje nejprve připravit roztok bromovodíku v toluenu zaváděním plynného bromovodíku to rozpouštědla a tento roztok dále použít.

Jednodušší metodou podle tohoto vynálezu je příprava formy II zaváděním plynného bromovodíku do roztoku klopidogrelu báze v organickém rozpouštědle, výhodně v aromatickém uhlovodíku C₆ až C₁₂, například v toluenu. Výhodné je zavádění bromovodíku při snížené teplotě, například -15 °C až 30 °C, zvláště výhodné při teplotě nižší než 10 °C; při této teplotě v míchaném roztoku krystalická forma II dále dozrává. Obvyklá doba míchání je 2 až 8 hodin. Výhodná koncentrace roztoku klopidogrelu báze je 15 až 40 % hmotnostních a molární poměr klopidogrelu báze a bromovodíku je 1 : 0,9 až 1,1.

Formu III je možno připravit obdobným postupem, kdy je však bromovodík zaváděn do roztoku klopidogrelu o koncentraci nižší než 15 %, s výhodou 1 až 10 %. Bromovodík se opět zavádí za snížené teploty, například -15°C až 30°C . Forma III dozrává za snížené teploty mícháním po dobu 2 až 8 hodin.

Dalším aspektem tohoto vynálezu je nová krystalická forma III, která je charakterizovaná píky zjištěnými RTG difrakcí v pozicích 2θ $7,796^{\circ}$; $15,380^{\circ}$; $18,389^{\circ}$; $19,369^{\circ}$ a $23,895^{\circ}$.

Formu III je možno využít jako meziprodukt, který se dále zpracuje na farmaceuticky využitelnou formu II. Toto lze provést krystalizací nebo srážením alkoholického roztoku klopidogrelu hydrobromidu. Alkoholy pro roztok jsou voleny z řady C1 až C5, výhodný je 2-propanol. K roztoku je možno přidat další méně polární rozpouštědlo, s výhodou ether, ester nebo keton. Zvláště výhodný se ukázal methyl-*terc*-butylether. Tímto postupem je možno získat formu II ve zvláště vysoké čistotě.

Body tání všech forem jsou obtížně reprodukovatelné a identifikace selhává. Pohybuje se v rozmezí od asi 113 do 145 $^{\circ}\text{C}$.

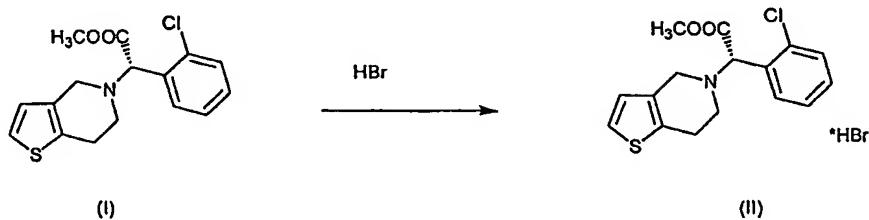
Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 znázorňuje RTG difraktogram klopidogrelu hydrobromidu formy III.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je ilustrován následujícími příklady, které však v žádném případě nemají omezující charakter.

Schema



Příklad 1

203 g klopidogrelu báze (0,6308 mol) bylo rozpuštěno v 1000 ml toluenu. Za míchání byl roztok vychlazen na teplotu 0 až +5 °C. Do vychlazeného roztoku se začal uvádět plynný bromovodík. Tlaková láhev byla umístěna na vahách a po úbytku 50 g bromovodíku bylo uvádění zastaveno, jeho celková trvání bylo cca 15 minut. Teplota při případku bromovodíku se pohybovala v rozmezí +5 až +10 °C. Hustá reakční směs pak byla míchána při teplotě 0 až -5 °C 4 hodiny. Vzniklá krystalická látka byla odsáta přes fritu a promyta 500 ml toluenu. Po usušení na vzduchu bylo získáno 243,7 g klopidogrelu hydrobromidu.

X ray analýza prokázala formu II. Čistota dle HPLC více než 99,0 %.

Příklad 2

260,7g klopidogrelu báze (0,8101 mol) bylo rozpuštěno v 2600 ml toluenu. Za míchání byl roztok vychlazen na teplotu 0 až +5 °C. Do vychlazeného roztoku se začal uvádět plynný bromovodík. Tlaková láhev byla umístěna na vahách a po úbytku 65 g bromovodíku bylo uvádění zastaveno jeho celková trvání bylo cca 15 minut. Teplota při přídavku bromovodíku se pohybovala v rozmezí +5 až +10 °C. Hustá reakční směs pak byla míchána při teplotě 0 až -5 °C 4 hodiny. Vzniklá krystalická látka byla odsáta přes fritu a promyta 500 ml toluenu. Po usušení na vzduchu bylo získáno 368,5 g klopidogrelu hydrobromidu.

Vzniklý krystalický produkt byl charakterizován RTG difraktogramem jako nová forma III. Čistota dle HPLC více než 99,5 %.

Vzniklé krystaly poskytly RTG difraktogram:

2θ [°]	d [Å]	I _{rel}
7,96	11,332	100,00
10,457	8,453	12,63
10,987	8,046	12,80

12,408	7,128	16,05
15,380	5,757	25,30
18,389	4,821	35,42
19,369	4,579	33,25
20,616	4,305	14,13
21,807	4,072	19,17
22,569	3,937	13,33
23,170	3,836	15,10
23,291	3,816	15,72
23,895	3,721	28,41
24,052	3,697	12,75
25,489	3,492	12,04
25,735	3,459	12,72
28,744	3,103	12,40

Příklad 3

Klopidotogrel hydrobromid z příkladu 2 (368,5 g) byl rozpuštěn za míchání a teploty do 60 °C v 2000 ml 2-propanolu. K tomuto roztoku byl při teplotě 45 až 55 °C přidán methyl-*tert*-butylether (MTBE) (2135 ml). Roztok byl pomalu chlazen na teplotu místnosti (cca 2 hodiny); začala krystalizace. Po 2 hodinách byl za míchání roztok chlazen na 0 až -5 °C do druhého dne (18 hodin). Vyloučené krystaly byly odsáty a promyty 500 ml MTBE.

Bylo získáno 91,2 % teorie klopidotogelu hydrobromidu, který byl RTG difraktogramem charakterizován jako forma II. Čistota dle HPLC více než 99,5 %.

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku. Difraktogram byl získán pomocí difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy klopidogelu hydrobromidu krystalické formy II, vyznačující se tím, že se klopidogrel báze rozpustí v organickém rozpouštědle a sráží se plynným bromovodíkem, případně je takto vzniklý klopidogrel hydrobromid dále rozpuštěn a krystalizován z rozpouštědla obsahujícího C1 a C5 alkohol nebo směs C1 až C5 alkoholu s etherem, esterem nebo ketonem.
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že je klopidogrel hydrobromid srážen z organického rozpouštědla zvoleného ze skupiny aromatických uhlovodíků C6 až C12.
3. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se srážení provádí při teplotě -15 °C až 30 °C a k růstu krystalů dochází při teplotě nižší než 10 °C.
4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se použije roztok klopidogrel báze o koncentraci 1 až 40 %, přičemž molární poměr klopidogrelu báze a bromovodíku je 1 : 0,9 až 1,1.
5. Způsob podle kteréhokoli z předchozích nároků, vyznačující se tím, že je plynný bromovodík zaváděn do roztoku klopidogrelu báze o koncentraci 15 až 40 %.
6. Způsob výroby podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že je plynný bromovodík zaváděn do roztoku klopidogrelu báze o koncentraci 1 až 10 %, přičemž se sráží klopidogrel hydrobromid formy III, který je dále krystalizován z C1 až C5 alkoholu nebo C1 až C15 alkoholu ve směsi s etherem, esterem nebo ketonem.
7. Způsob podle nároku 5, vyznačující se tím, že je klopidogrel hydrobromid formy II krystalizován ze směs C1 až C5 alkoholu a etheru.

8. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že je klopidogrel hydrobromid formy II krystalizován ze směsi 2-propanolu a methyl-*terc*-butyletheru.
9. Klopidogrel hydrobromid formy III, charakterizovaný páky zjištěnými RTG difrací v pozicích 2θ 7,796 °; 15,380 °; 18,389 °; 19,369 ° a 23,895 °.
10. Použití klopidogrelu hydrobromidu formy III podle nároku 9 k přípravě klopidogrelu hydrobromidu formy II, využitelné jako farmaceutické účinné látky.

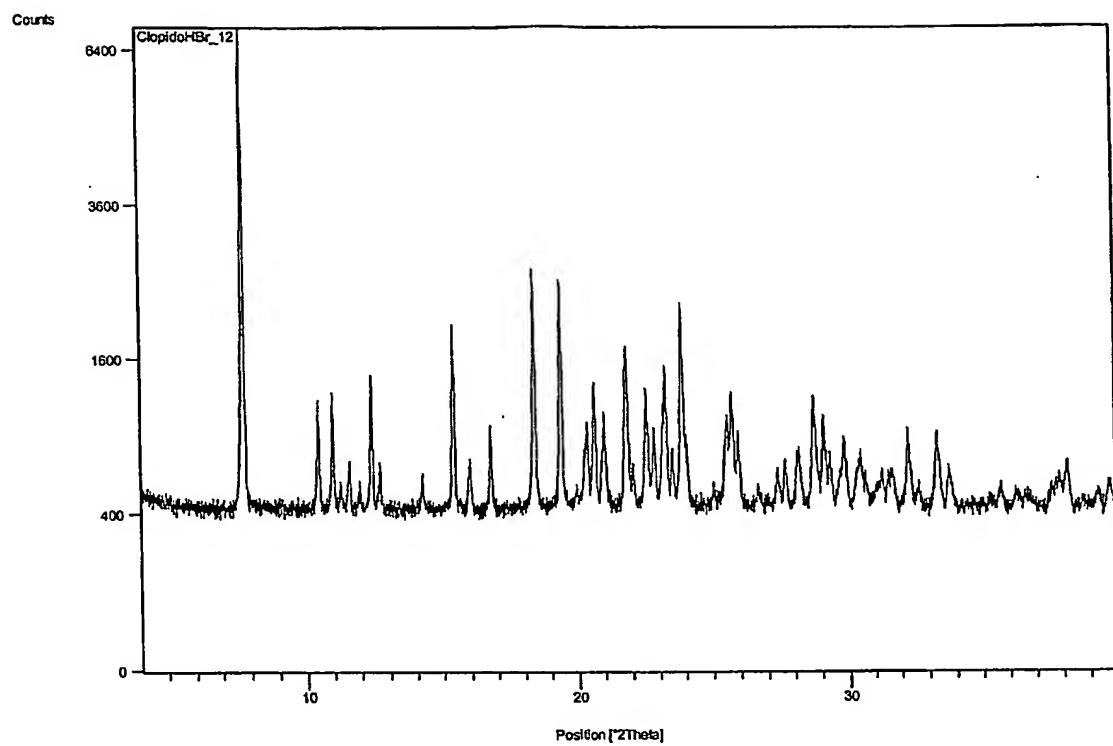
Anotace

Název vynálezu: Způsob výroby krystalického klopidogrelu hydrobromidu

Způsob přípravy klopidogrelu hydrobromidu krystalické formy II, při němž se klopidogrel báze rozpustí v organickém rozpouštědle, výhodně aromatickém uhlovodíku C6 až C12, a sráží se plynným bromovodíkem, případně je takto vzniklý klopidogrel hydrobromid dále rozpuštěn a krystalizován z rozpouštědla obsahujícího C1 a C5 alkohol nebo směs C1 až C5 alkoholu s etherem, esterem nebo ketonem. Klopidogrel hydrobromid formy III, charakterizovaný písky zjištěnými RTG difrakcí v pozicích 2θ 7,796 °; 15,380 °; 18,389 °; 19,369 ° a 23,895 °, a jeho použití k přípravě formy II klopidogrelu hydrobromidu.

Obr. 1

Klopidogrel hydrobromid – Forma III



Obr. 1